



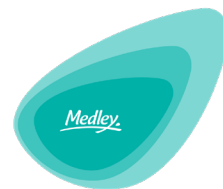
CLOMID®

citrato de clomifeno

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50 mg



CLOMID®

citrato de clomifeno

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 50 mg: embalagem com 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

citrato de clomifeno 50 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(amido, corante amarelo tartrazina, estearato de magnésio, lactose monoidratada e sacarose).

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da infertilidade feminina decorrente de anovulação.

CLOMID somente é indicado para pacientes com anovulação demonstrada, que se incluem nas condições escritas nesta bula e para pacientes onde o citrato de clomifeno não é contraindicado. Outras causas de infertilidade devem ser excluídas ou adequadamente tratadas antes do tratamento. Bons níveis de estrógeno endógeno (estimado por secreção vaginal, biópsia endometrial, determinação do estrógeno urinário ou sangramento endometrial em resposta à progesterona), constituem prognóstico favorável para obter a resposta ovulatória induzida pelo citrato de clomifeno. Entretanto, um baixo nível de estrógeno não impede o sucesso do tratamento. O tratamento é ineficaz em pacientes com falha pituitária ou ovariana primária e não pode ser substituído pelo tratamento específico de outras causas de falha ovulatória, tais como disfunções tireoidianas ou adrenais. Antes do tratamento, deve-se realizar uma avaliação cuidadosa particularmente em pacientes com metrorragia anormal, pois é muito importante descartar a presença de lesões neoplásicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão de onze publicações constantes entre 1964 e 1978 mostrou que a gravidez ocorreu em 35% das 5.154 pacientes com disfunção ovulatória que receberam citrato de clomifeno. Em um trabalho publicado no "New England Journal of Medicine" (1), o clomifeno mostrou ser mais eficaz do que a metformina no tratamento da infertilidade feminina. A síndrome dos ovários policísticos afeta de 7% a 8% das mulheres nos EUA e pode ser a principal causa de infertilidade feminina. Foram acompanhadas 626 mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos. Dentre elas, 208 foram tratadas com metformina e placebo, 209 com citrato de clomifeno e placebo e 209 com uma combinação de clomifeno e metformina por mais de 6 meses. A medicação foi descontinuada assim que a gravidez foi confirmada e as mulheres foram acompanhadas até o nascimento dos bebês. O índice de nascimentos no grupo que recebeu clomifeno foi de 22,5% (47 de 209), enquanto no grupo da metformina foi de 7,2% (15 de 208). No grupo que recebeu a combinação dos dois medicamentos foi de 26,8% (56 de 209). O índice de gravidez múltipla foi de 6% no grupo que recebeu clomifeno, 0% no da metformina e 3,1% no da combinação dos dois medicamentos. A perda fetal no primeiro trimestre não teve diferença significativa nos 3 grupos. Entretanto, o índice de concepção entre as mulheres que ovularam foi significativamente maior nos grupos do clomifeno (39,5%) e da combinação de medicamentos (46%) e menor no grupo da metformina (21,7%). Com exceção das complicações na gravidez, os efeitos adversos foram similares em todos os grupos, embora os efeitos colaterais gastrointestinais tenham sido mais frequentes e os sintomas vasomotores e ovulatórios menos frequentes no grupo que recebeu metformina. Os pesquisadores concluíram que o clomifeno, um agonista parcial do receptor dos estrogênios usado no tratamento da infertilidade feminina, é mais eficaz que a metformina, fármaco usado para o tratamento do diabetes, considerado facilitador de gravidez.

Em um estudo clínico randomizado cruzado controlado com placebo, foi administrado clomifeno ou placebo por três meses para 118 mulheres com infertilidade inexplicada. O maior aumento nas taxas de concepção em três meses ocorreu quando clomifeno foi dado a mulheres com infertilidade há mais de três anos (14% clomifeno



contra 3% para o placebo). Os autores sugeriram que os casais com infertilidade inexplicada de duração inferior a três anos são essencialmente normais, mas há muitas vezes um distúrbio da ovulação sutil corrigida pela terapia com clomifeno em pacientes com mais de três anos de infertilidade (2).

Outro estudo randomizado avaliou se o tratamento com citrato de clomifeno e inseminação intra-uterina (IIU) resultou em aumento da fecundidade, quando comparada com a relação periovulatória em 67 casais com infertilidade inexplicada ou, endometriose cirurgicamente corrigida. Quatorze gestações ocorreram em 148 ciclos de tratamento, que foi significativamente maior do que as cinco gestações em 150 ciclos não tratados (3).

Além de ser usado como uma terapia empírica na infertilidade inexplicada, o clomifeno tem sido utilizado concomitantemente com tecnologias de reprodução assistida. Promove o desenvolvimento de folículos múltiplos, quando administrado a mulheres que ovulam, levando à ovulação múltipla e elevando os níveis de progesterona na fase lútea (4). Pode ser usado isoladamente, ou pode ser usado para reduzir a quantidade de gonadotrofinas administradas para superovulação controlada em preparação para as técnicas de reprodução assistida.

Dois ensaios clínicos randomizados comparando o tratamento com clomifeno com a progesterona na fase lútea inadequada demonstraram taxas semelhantes de gravidez (20% a 30%) em cada tratamento (5,6). O clomifeno, ao contrário de progesterona exógena, não prolonga a fase lútea, diminuindo assim a ansiedade e o período de incerteza sobre a concepção de casais inférteis.

1- Legro, RS; Barnhart, HX et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551.

2-Hughes, E; Collins, J; Vandekerckhove, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3): CD000057.

3-Glazener, CM ; Coulson, C ; Lambert, PA et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol* 1990 Jun; 4(2):75-83.

4-Deaton, JL; Gibson, M; Blackmer, KM et al. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54(6):1083-8.

5-Huang, KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Oct; 155(4):824-8.

6-Murray, DL, Reich, L, Adashi, EY. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertil Steril* 1989 Jan; 51(1):35-41.

7- Gupta, Deepti; Iftakhar, Mohammad. Safety Evaluation Report: Clomifene citrate and Blindness and Retinal Disorder, 14-Jan-2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

CLOMID (citrato de clomifeno) é um agente não esteroide, com propriedades estrogênicas e antiestrogênicas, que pode induzir a ovulação em certas mulheres que não ovulam.

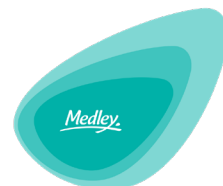
Compete com o estrogênio endógeno nos receptores estrogênicos hipotalâmicos. A resposta ovulatória ao tratamento cíclico com CLOMID parece ser mediada através do aumento da produção das gonadotrofinas pituitárias, produzindo aumento da secreção de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) e dos níveis de LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), o que resulta em estimulação ovariana, com consequente maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do corpo lúteo. Aumento da excreção urinária de gonadotrofinas e estrogênio sugere o envolvimento da hipófise. A ovulação ocorre geralmente de 6 a 12 dias após a série de CLOMID.

Propriedades Farmacocinéticas

Há poucos dados disponíveis sobre a farmacocinética do citrato de clomifeno:

Estudos em humanos com citrato de clomifeno marcado com ^{14}C têm demonstrado que sua absorção é rápida.

Parte de CLOMID e seus metabólitos (mensurados na forma de ^{14}C) podem, portanto, permanecer no organismo durante o início da gravidez nas mulheres que conceberam no ciclo menstrual do ciclo de tratamento com CLOMID.



A excreção cumulativa média do fármaco marcado com ^{14}C pela urina e fezes é de aproximadamente 50% da dose oral administrada após 5 dias em 6 indivíduos, com excreção urinária média de 7,8% e excreção pelas fezes média de 42,4%; menos de 1% por dia foi excretado nas amostras de fezes e de urina coletados do dia 31 até o dia 53 após a administração de CLOMID marcado com ^{14}C .

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogenicidade

Os estudos de toxicidade a longo prazo em animais não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico de CLOMID.

Mutagenicidade

CLOMID não induziu mutações gênicas em bactérias (teste de Ames) ou aberrações cromossômicas em linfócitos de sangue periférico humano cultivados. CLOMID em doses orais até 2000 mg/kg/dia (correspondendo a exposições 2 a 232 vezes as doses terapêuticas) não induziu efeitos genotóxicos em ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CLOMID é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao citrato de clomifeno ou a qualquer componente da fórmula.

Uso durante gravidez e lactação

CLOMID não deve ser administrado durante a gravidez.

Não há estudos controlados com o clomifeno em humanos; têm sido relatadas malformações congênitas e morte fetal associadas à sua administração, embora uma relação causal direta não tenha sido estabelecida. Foram relatadas anomalias fetais em roedores (coelhas e ratas) quando CLOMID foi administrado em altas doses durante o período gestacional. Para evitar a administração inadvertida de CLOMID durante o início da gravidez, deve-se utilizar os testes apropriados durante cada ciclo de tratamento para determinar se a ovulação ocorreu, como por exemplo, determinar a temperatura corpórea basal em todos os ciclos de tratamento e observar a paciente cuidadosamente para determinar se há ou não sinais de ovulação. Se a temperatura basal é bifásica e não é seguida por menstruação, a paciente deve ser re-examinada para verificar se há gravidez (utilizando um teste seletivo quantitativo) e/ou presença de cisto ovariano. A paciente deve fazer um teste de gravidez antes do início do próximo ciclo de tratamento com CLOMID.

Categoria de risco na gravidez: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Insuficiência hepática

O tratamento com CLOMID é contraindicado em pacientes com doença hepática ou histórico de disfunção hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática de acordo com orientações médicas.

Tumores hormônio-dependentes ou Metrorragia anormal

CLOMID é contraindicado em pacientes com tumores hormônio-dependentes ou em pacientes com metrorragia anormal de origem indeterminada.

Cisto ovariano

CLOMID não deve ser administrado na presença de cisto ovariano, exceto ovário policístico, uma vez que pode ocorrer uma dilatação adicional do cisto. As pacientes devem ser avaliadas quanto à presença de cisto ovariano antes de cada ciclo de tratamento.

Distúrbios visuais



CLOMID não deve ser administrado se for conhecido histórico de distúrbios visuais significativos, clinicamente confirmados, relacionados ao uso de CLOMID (tratamento anterior ou contínuo).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO)

A Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHEO) foi reportada em pacientes recebendo tratamento com CLOMID isoladamente ou em combinação com gonadotrofinas. Casos raros das formas severas de SHEO foram reportados, e os seguintes sintomas ocorreram: efusão pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdômen agudo, insuficiência renal, edema pulmonar, hemorragia ovariana, trombose venosa profunda, torção do ovário e estresse respiratório agudo. Resultado da concepção, a progressão rápida da forma severa da síndrome pode ocorrer.

É recomendável utilizar-se a menor dose consistente com a previsão de bons resultados, para se minimizar a possibilidade de um aumento ovariano anormal associado à terapêutica com CLOMID. A paciente deve ser aconselhada a procurar seu médico em caso de qualquer dor abdominal ou pélvica, aumento de peso, desconforto e/ou aumento de volume abdominal durante ou após tratamento com CLOMID. A dilatação máxima do ovário pode não ocorrer por vários dias após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Algumas pacientes com síndrome do ovário policístico que são, de maneira não usual, sensíveis à gonadotrofina podem apresentar resposta exagerada às doses usuais de CLOMID.

A paciente que reclamar de dor abdominal ou pélvica, desconforto e/ou aumento de volume abdominal após tratamento com CLOMID deve ser examinada pela possibilidade de cisto ovariano ou outra anomalia. Devido à fragilidade dos ovários dilatados em casos severos, o exame abdominal e pélvico deve ser realizado muito cuidadosamente. Na ocorrência de aumento anormal do tamanho do ovário, CLOMID não deve ser administrado até a regressão total ao tamanho pré-tratamento. O aumento do ovário e a formação de cisto associado com a terapia com CLOMID geralmente regredem espontaneamente poucos dias ou semanas após a suspensão do tratamento. A maioria das pacientes deve ser gerenciada conservativamente. A posologia e duração do tratamento subsequente devem ser reduzidas.

Risco de câncer de ovário

Dados disponíveis indicam que o uso de CLOMID pode aumentar o risco de câncer de ovário, especialmente em mulheres nuligestas (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

As pacientes devem ser avaliadas quanto à presença de neoplasia ovariana antes do início do tratamento (vide **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Sintomas visuais

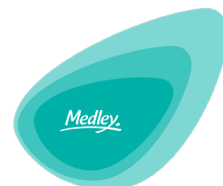
As pacientes devem ser avisadas que turvação visual ou outros sintomas visuais, tais como pontos ou flashes (escotoma cintilante), perda parcial ou completa da visão podem ocorrer durante ou logo após o tratamento com CLOMID. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados ou irreversíveis foram reportados inclusive após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com o aumento da dose e duração do tratamento (vide **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** e item **9. REAÇÕES ADVERSAS**). A significância destes sintomas visuais não foi esclarecida. Se a paciente apresentar sintomas visuais, deve-se interromper o tratamento e proceder a um exame oftalmológico detalhado (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angiodema foram relatadas com o uso de CLOMID. Em caso de reações alérgicas, o tratamento com CLOMID deve ser descontinuado e o tratamento adequado dos sintomas deve ser iniciado (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Outras Precauções

Deve-se ter cautela quando CLOMID é utilizado em pacientes com miomas uterinos em decorrência do potencial de aumento adicional dos miomas.



Casos de hipertrigliceridemia foram reportados (vide item **9. REAÇÕES ADVERSAS**) na experiência pós-comercialização de CLOMID. Histórico familiar ou pré-existente de hiperlipidemia e o uso de doses maiores que as recomendadas e/ou duração maior do tratamento com CLOMID estão associados com risco de hipertrigliceridemia. O monitoramento periódico dos triglicerídeos no plasma pode ser indicativo nestas pacientes.

Gravidez

CLOMID não deve ser utilizado durante a Gravidez (vide item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Gravidez Ectópica

Existe uma chance aumentada de gravidez ectópica (incluindo tubária e ovariana) em mulheres que conceberam após terapia com CLOMID (vide **10. SUPERDOSE**).

Efeitos Teratogênicos/Não teratogênicos

A incidência geral de relatos de anomalias congênitas associadas à ingestão materna de CLOMID durante os estudos clínicos está dentro do limite observado na população em geral. Entre as anomalias espontaneamente relatadas em literatura, através da publicação de casos individuais, a proporção de defeitos do tubo neural tem sido elevada em gestações associadas à ovulação induzida por CLOMID. Este dado, entretanto, não é confirmado por estudos estatísticos populacionais.

Perda da gravidez

A experiência de pacientes com todos os diagnósticos durante a investigação clínica de CLOMID demonstrou perda da gravidez (única ou múltipla) ou taxa de perda fetal de 21,4% (taxa de aborto 19%) gravidez ectópica 1,18%; parto prematuro 1,0%; mola hidatiforme 0,17%, “feto papiráceo” 0,04% e gravidez com um ou mais nascimentos de bebês mortos, 1,01%.

Efeitos de Fertilidade: Gravidez múltipla

Há um aumento na probabilidade de ocorrência de gravidez múltipla relacionada ao tratamento com CLOMID. As potenciais complicações e os riscos decorrentes de gestação múltipla devem ser discutidos com a paciente antes do tratamento deste medicamento. Durante os estudos clínicos, a incidência de gravidez múltipla foi de 7,9% (186 de 2369 pacientes que engravidaram nas quais os resultados foram reportados). Dentre estas 2369 gravidezes 165 (6,9%) eram gêmeos; 11 (0,5%) triplas; 7 (0,3%) quádruplas e 3 (0,13%) quintuplas. Das 165 gravidezes de gêmeos para as quais informações suficientes estavam disponíveis, a proporção de gêmeos monozigóticos para dizigóticos era de 1:5.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Não se sabe se CLOMID é excretado no leite humano. CLOMID pode reduzir a lactação.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA, que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém lactose.

Atenção: Contém sacarose.

Atenção: Deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

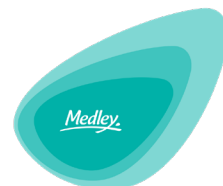
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Este medicamento pode causar doping.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser advertidas que sintomas visuais podem interferir em atividades como dirigir veículos ou operar máquinas, as quais podem se tornar arriscadas, particularmente em condições de má iluminação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



Não há relatos específicos de interação com outros medicamentos, entretanto, o médico deve ser informado pela paciente sobre outros medicamentos em uso concomitante, principalmente medicamentos que atuam na síntese do colesterol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CLOMID deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento apresenta-se na forma de comprimido circular, amarelo, com bordas chanfradas, com sulco em uma das faces e gravação Medley na outra.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento consiste em 3 ciclos, os quais podem ser contínuos ou alternados, a critério médico.

Após o tratamento, a paciente deve tentar engravidar. Entretanto, se a paciente ficar grávida durante o tratamento a medicação deve ser interrompida (vide item **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

A dose recomendada para o primeiro ciclo do tratamento é de 50 mg (1 comprimido) ao dia durante 5 dias. Em pacientes amenorréicas, o tratamento pode ser iniciado em qualquer período do ciclo menstrual. Se for programada indução de metrorragia por progestínico ou se ocorrer menstruação espontânea, CLOMID deve ser administrado a partir do 5º dia do ciclo. Se a ovulação ocorrer com esta posologia, não há vantagem em aumentar a dose nos 2 ciclos seguintes. Se a ovulação não ocorrer após o primeiro ciclo de tratamento, deve ser instituído um segundo ciclo com 100 mg ao dia durante 5 dias, após 30 dias do tratamento anterior. O aumento da posologia não deve ultrapassar a dose e duração de 100 mg/dia por 5 dias.

A maioria das pacientes responsivas ao CLOMID ovulam após o primeiro ciclo de tratamento e 3 ciclos são suficientes para uma avaliação da terapêutica. Se não ocorrer menstruação ovulatória neste período, o diagnóstico deve ser revisto. A continuidade do tratamento após 3 ciclos não é recomendável nas pacientes que não manifestarem evidência de ovulação.

Uma vez que não foi demonstrada segurança relativa ao tratamento cíclico prolongado e uma vez que a maioria das pacientes ovulará após 3 ciclos de tratamento, terapia a longo prazo não é recomendada, isto é, continuar o tratamento depois de 6 ciclos (incluindo 3 ciclos ovulatórios).

Populações especiais

Cuidados especiais com doses baixas ou duração do ciclo de tratamento são particularmente recomendados caso haja suspeita de sensibilidade pouco comum à gonadotrofina pituitária, como por exemplo, em pacientes com síndrome do ovário policístico (vide item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

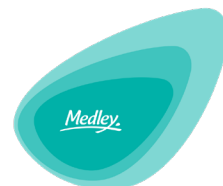
Quando CLOMID é administrado em períodos prolongados, pode interferir com a síntese do colesterol. Pacientes em tratamento prolongado podem apresentar níveis sanguíneos elevados de desmosterol, que é um precursor do colesterol.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis.

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipertrofia ovariana, “flushes” vasomotores.



- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): desconforto abdominal pélvico, náuseas, vômitos, desconforto torácico, alterações visuais, cefaleia, sangramento de escape intermenstrual e menorragia.
- Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): catarata, neurite óptica, convulsão.
- Outras reações possíveis (frequência desconhecida): parestesia temporária, tontura, ansiedade, depressão, distúrbios de humor, nervosismo, insônia, dermatites, urticária, alopecia, eritema multiforme (frequência desconhecida), taquicardia, palpitações, pancreatite, aumento das transaminases, redução da espessura endometrial, hipertrigliceridemia, tumor, benigno, maligno e inespecífico (inclusive cistos e pólipos); tumores ovarianos malignos (frequência desconhecida); anafilaxia e angiodema (frequência desconhecida), desordens de pele e tecido subcutâneo (frequência desconhecida);

Hipertrigliceridemia, em alguns casos pancreatites, foram observadas em pacientes com hipertrigliceridemia pré-existente ou com histórico familiar e/ou com doses e duração de tratamento excedendo as recomendações posológicas descritas na bula. Existem novos casos de endometriose e exacerbação de endometriose pré-existente durante o tratamento com CLOMID.

Gravidez múltipla, incluindo gravidez intrauterina e extrauterina simultânea foi reportada. Existe um aumento de probabilidade de gravidez ectópica (incluindo tubária e ovariana) em mulheres que engravidaram durante a terapia com o CLOMID.

Os sintomas visuais geralmente descritos como visão borrada ou pontos ou flashes (escotomas visuais) aumentam em incidência com o aumento da dose total. Estes sintomas parecem ser decorrentes da intensificação ou prolongamento após imagens, que também já foram reportados. Os sintomas muitas vezes aparecem na primeira vez ou são acentuados com a exposição a um ambiente com luminosidade/claridade excessiva. Escotoma definido oftalmologicamente, fosfenos e redução da acuidade visual foram reportados.

Os eventos adversos pós-comercialização relatados são distúrbios de acomodação, cegueira, cegueira transitória, diplopia, dor ocular, edema macular, descolamento do vítreo e distúrbios da retina. Estes distúrbios visuais são geralmente reversíveis; entretanto, casos de distúrbios visuais prolongados ou irreversíveis foram reportados após a descontinuação do tratamento com CLOMID. Os distúrbios visuais podem ser irreversíveis, especialmente com aumento da dose e da duração do tratamento (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **10. SUPERDOSE**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de intoxicação aguda com CLOMID, e o número de casos registrados de superdose é pequeno. No caso de superdose medidas apropriadas de suporte devem ser empregadas. Sinais e sintomas de superdose podem ser náuseas e vômitos, “flushes” vasomotores, turvação da visão, escotomas cintilantes, aumento do ovário com dor pélvica ou abdominal. Intensa hiperestimulação do ovário pode ser acompanhada por ganho de peso e ascite. Mulheres em idade fértil que tenham tomado uma superdose de CLOMID devem ser observadas durante 2 ou 3 semanas em relação a possibilidade de uma hipertrofia ovariana.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8326.0245

Registrado por:

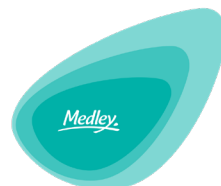
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP
CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Estácio de Sá, 1144- Campinas – SP
Indústria Brasileira

Comercializado por:

Organon Farmacêutica Ltda.
Rua Treze de Maio, 815 - Campinas – SP



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

 **Atendimento ao consumidor**
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Medley.



IB091123A

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/12/2023.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
13/12/2023	1416716/23-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 4. CONTRAINDICAÇÕES	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
11/05/2022	2710837/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Bula - RDC 60/12					8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
26/07/2021	2910383/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
28/09/2020	3317354/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2020	3317354/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/09/2020	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
09/10/2019	2409242/19-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2019	2182597/19-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	16/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
18/04/2019	0353089/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/03/2019	0353089/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/03/2019	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
04/01/2016	1130630/16-1	10451 – MEDICAMENTO	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Quais males este medicamento pode me	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					causar? Dizeres Legais VPS Reações adversas Dizeres legais		
08/10/2015	0896770/15-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Quais males este medicamento pode me causar?	VP	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
01/10/2015	0876151/15-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais males este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais VPS Características farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Reações adversas Dizeres legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2013	1070032/13-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Dizeres legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
14/05/2013	0377864/13-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Nova diagramação da bula	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
13/05/2013	0376164/13-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS Posologia e modo de usar Reações adversas	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10
22/02/2013	0135115/13-0	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	VP Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							VPS Características farmacológicas Contraindicações Advertências e precauções Reações adversas Dizeres legais		